

# Dahl 食塩感受性ラットにおける長期的運動の腎保護作用

著者	坂田 佳子
号	83
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3185号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/58078">http://hdl.handle.net/10097/58078</a>

氏 名	さかた よしこ 坂田 佳子
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 26 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Dahl 食塩感受性ラットにおける長期的運動の腎保護作用
論文審査委員	主査 教授 上月 正博 教授 佐藤 博 教授 清元 秀泰

## 論 文 内 容 要 旨

運動療法は、透析患者においてはその有効性が明らかとなっているが、透析導入以前の慢性腎臓病患者における有効性は確立されていない。いくつかの腎疾患動物モデルにおいては、長期的運動の腎保護作用が報告されている。食塩感受性高血圧は食塩非感受性高血圧よりも臓器障害を来しやすく、予後不良である。食塩感受性高血圧モデルである Dahl 食塩感受性 (Dahl salt-sensitive; Dahl-S) ラットは、食塩摂取の増加に伴い重篤な全身性高血圧と進行性の腎障害や心不全を生じる。長期的運動は高食塩食を与えた Dahl-S ラットの心不全の進展を抑制し生存率を改善させたと報告されているが、これまでに Dahl-S ラットの腎機能や腎組織像に対する長期的運動の効果に関しては検討されていなかった。そこで、本研究では長期的運動が高食塩食を負荷した Dahl-S ラットの腎機能や腎組織像に与える影響を、特に腎の酸化ストレスと一酸化窒素 (nitric oxide; NO) 系に焦点を当てて検討した。6 週齢の雄性 Dahl-S ラットに通常食塩食 (0.6 % NaCl) または高食塩食 (8 % NaCl) を与え、運動介入群には 8 週間のトレッドミル運動 (傾斜角度 0°、速度 16-20 m/分、1 日 1 回、1 回 60 分間、5 日/週) を実施した。長期的運動は、高食塩食による血圧上昇を有意には抑制しなかったが、腎重量の増加、蛋白尿、クレアチニンクリアランスの低下、高コレステロール血症、低アルブミン血症および糸球体硬化を改善させた。高食塩食は腎の酸化ストレスを著明に亢進させ、長期的運動はこの酸化ストレスの亢進を有意に抑制した。高食塩食はスーパーオキシドの主な産生源である腎 NADPH オキシダーゼとキサンチン酸化還元酵素の活性を著明に増加させ、長期的運動は腎 NADPH オキシダーゼ活性には影響を与えなかったが、腎キサンチン酸化還元酵素活性は有意に低下させた。また、高食塩食により腎の内皮型 NO 合成酵素 (endothelial NO synthase; eNOS) 蛋白発現は著明に増加したが、腎 NOS 活性は低下していた。これに対して、長期的運動は腎 NOS 活性を有意には変化させなかったが、高食塩食により増加した腎 eNOS 蛋白発現を低下させた。以上の結果より、長期的運動が Dahl-S ラットにおいても腎保護作用を有することが明らかとなった。また、長期的運動は高食塩食を負荷した Dahl-S ラットの血圧を変化することなく腎障害を改善しており、長期的運動による腎保護作用の機序の少なくとも一部は血圧とは独立したものであることが示唆された。さらに、長期的運動は高食塩食により増加した酸化ストレスや NO 系の異常な反応を抑制したことから、長期的運動による腎保護作用には腎の酸化ストレスや NO 系が関与している可能性が示唆された。食塩感受性高血圧患者と多くの共通点を有する Dahl-S ラットにおいて長期的運動の腎保護作用が明らかとなったことにより、運動療法が食塩感受性高血圧患者における腎障害の進展を抑制する有効な治療手段となる可能性が示された。

## 審査結果の要旨

博士論文題目 ..... Dahl 食塩感受性ラットにおける長期的運動の腎保護作用 .....

所属専攻・分野名 ..... 医科学専攻 ..... 内部障害学 分野 .....

氏名 ..... 坂田 佳子 .....

運動療法は、透析患者においては有効性が明らかとなっているが、透析導入以前の慢性腎臓病患者に対する有効性は未だ確立されていない。これまでに、いくつかの腎疾患動物モデルにおいて長期的運動の腎障害に対する効果が検討されており、腎障害の原因により腎障害の進展を抑制することも増悪することもあることが報告されている。食塩感受性高血圧は食塩非感受性高血圧よりも腎障害を含む心血管イベント発症頻度が高く、運動療法はその腎障害の発症・進展を抑制する治療法として期待されるが、その有効性や安全性は明らかになっていない。

本研究は、食塩感受性高血圧の代表的な動物モデルである Dahl 食塩感受性 (Dahl salt-sensitive; Dahl-S) ラットにおける長期的運動の腎保護作用について検討したものである。高食塩食 (8% NaCl) を与えた Dahl-S ラットに中等度の強度のトレッドミル運動を 8 週間にわたり実施した結果、長期的運動は高食塩食による血圧上昇は有意には抑制しなかったが、腎重量の増加、蛋白尿、クレアチニンクリアランスの低下および糸球体硬化を改善した。また、長期的運動は高食塩食により著明に亢進した酸化ストレスを有意に抑制した。腎の活性酸素の主な産生源である NADPH オキシダーゼとキサンチン酸化還元酵素はいずれも高食塩食により活性が著明に増加し、長期的運動は腎 NADPH オキシダーゼ活性の増加を抑制しなかったが、キサンチン酸化還元酵素の増加を有意に抑制した。さらに、長期的運動は高食塩食による腎 eNOS 蛋白発現の著明な増加も有意に抑制した。

これらの結果は、長期的運動が Dahl-S ラットにおいて腎保護作用を有することを初めて明らかにしたものである。食塩感受性高血圧患者と多くの共通点を有する Dahl-S ラットにおいて長期的運動の腎保護作用が明らかになったことは、運動療法が食塩感受性高血圧患者における腎障害の進展を抑制する有効な治療手段となる可能性を示すものである。また、これまでに長期的運動の腎保護作用のメカニズムは明らかになっていないが、本研究は Dahl-S ラットにおける長期的運動の腎保護作用は血圧とは独立した機序によるものであることを明らかにし、腎の酸化ストレスや NO 系が長期的運動の腎保護作用に関与している可能性を示した。これらの結果は長期的運動による腎保護作用メカニズムの解明につながるものである。今後、さらなる研究を進めることにより慢性腎臓病患者に対する運動療法の有効性の確立に貢献し得るものと考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。